

Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung
von Daten biomagnetischer Felder,
insbesondere von magnetokardiographischen Daten

5 Die Erfindung betrifft ein computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren, das es erlaubt, daß mittels eines oder mehrerer Detektoren, insbesondere mittels eines SQUID-Detektors in einer Ebene bzw. an mehreren Punkten einer Ebene aufgenommene biomagnetische Felder
10 automatisch z.B. in Form von Magnetfeldkarten zu visualisieren und die in dem Feld enthaltenen Informationen automatisch zu evaluieren und zu klassifizieren.

Da sich biomagnetischen Felder - anders als die elektrischen Felder - nicht-leitungsgebunden ausbreiten und weitgehend unverfälscht außerhalb eines biologischen Körpers, also zum Beispiel in einer Ebene über dem menschlichen Herzen
15 nicht-invasiv gemessen werden können, stellt die Erfassung biomagnetischer Felder mittels neuer, hoch-sensitiver Erfassungsgeräte, wie zum Beispiel dem in der internationalen Patentanmeldung PCT/DE00/02472 beschriebenen Magnetographen, der vorteilhaft in einer nicht-abgeschirmten Umgebung eingesetzt werden kann, eine Technik dar, die in den kommenden Jahren breite medizinische Anwendung finden
20 wird. Insbesondere werden Vorsorgeuntersuchungen möglich, bei denen in einfacher und schneller Weise weite Bevölkerungskreise zum Beispiel auf ihr Herzinfarktrisiko untersucht werden können.

Die Entwicklung hoch-sensitiver Magnetographen, insbesondere solcher, die in nicht-abgeschirmten Umgebungen eingesetzt werden können, erfordert neue Verfahren
25 zur Aufbereitung der erfaßten Daten, da die bislang bekannten Verfahren äußerst zeitaufwendig sind und nur von wenigen Spezialisten ausgeführt werden können. Die Daten sollen weitestgehend automatisch so aufbereitet werden, daß die in den erfaßten Magnetfeldern enthaltenen diagnostisch relevanten Informationen von einem Arzt leicht erkannt und bewertet werden können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform soll das Verfahren die in den Daten enthaltenen diagnostisch relevanten Informationen
30 mit gespeicherten Informationen vergleichen und automatisch klassifizieren, um so den Arzt bei seiner Diagnose zu unterstützen. Bestimmte Informationen sollen z.B. in Form von Stromlinienkarten visualisiert werden.

Sollen biomagnetische Ströme, insbesondere die Ströme im Herzen, die in der
35 klinischen Diagnostik erwiesenermaßen eine besonders hohe Relevanz besitzen, dar-

gestellt werden, muß ein sogenanntes "inverses Problem" gelöst werden, das heißt, daß aus den erfaßten Magnetfeldern, die von den biomagnetischen Strömen hervorgerufen werden, die die Felder hervorruhenden Ströme berechnet werden müssen.

In Anbetracht der Komplexität eines inversen Problems bei der Lokalisation magnetischer Feldquellen werden verschiedene vereinfachende Annahmen bei der Lösung gemacht. Eine dieser Annahmen ist beispielsweise, daß alle Quellen in derselben Ebene positioniert und in einer bestimmten Distanz von einer Meßoberfläche angeordnet sind. Die erzielten Resultate davon ab, welches physikalische Modell und entsprechend welches mathematische Modell man als Modell der magnetischen Feldquellen wählt. Falls man einen flachen Quellenbereich wählt, wird üblicherweise die Verteilung der Stromdichten auf einer Oberfläche als Modell der Quellen gewählt, die die erfaßte Vektorgröße darstellt. Nach Lösung eines inversen Problems erhält man eine Karte von gerichteten Pfeilen, deren Größe proportional zum Betrag einer Stromdichte ist.

Das Abbilden von Strömen in einer solchen Weise bedingt bestimmte Schwierigkeiten. Auf Seiten des berechneten Bereiches, wo der Modulo-Wert der Stromdichten mehrere Male kleiner ist als das Maximum, ist es nicht ohne weiteres möglich, auf der Karte von Pfeilen die Größe und Richtung der Pfeile abzuschätzen. Die Quellen mit kleiner Intensität fallen so aus der Untersuchung.

Ein Verfahren zur automatischen Visualisieren von Herzströmen durch Stromlinien in der Ebene wird in dem Aufsatz von R. Killman, G.G. Jaros, P. Wach, R. Graumann, W. Moshage, M. Renhard, P.H. Fleischmann: Localisation of Myocardial Ischaemia from the Magnetocardiogramm using Current Density Reconstruction Method: Computer Simulation Study, Biological Engineering & Computing, September, 1995, Seiten 643 - 651, beschrieben. Gemäß dem in dem genannten Aufsatz beschriebenen Verfahren erhält man als Resultat der Lösung des inversen Problems eine der genannten Karten von orientierten Pfeilen, deren Größe proportional zum Modulus der Stromdichte ist.

Das aus dem genannten Aufsatz bekannte Verfahren zum Abbilden von Herzströmen durch Stromlinien in der Ebene hat jedoch den Nachteil, daß in Bereichen, in denen die Stromdichten modulu 3 und mehr geringer sind als das Maximum, eine visuelle Beurteilung des mit dem Verfahren erzeugten Musters von Pfeilen hinsichtlich ihrer Größe und Richtung nicht mehr ohne weiteres möglich ist. In der Praxis hat sich gezeigt, daß im Hinblick auf eine vernünftige Fehlerabschätzung lediglich ein bis zwei besonders intensive Bereiche eines magnetischen Feldes visualisiert werden können.

Die übrigen, weniger intensiven Bereiche können nicht sichtbar wahrgenommen werden.

Davon ausgehend liegt der Erfindung zum einen die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Aufbereiten der Daten des erfaßten biomagnetischen Feldes anzugeben, mittels welchem die das biomagnetische Feld hervorrufenden Ströme durch Stromlinien in der Ebene visualisiert werden können und so einer visuellen Auswertung durch geschultes Personal oder einen Arzt in besonders einfacher Weise zugänglich werden.

Die Aufgabe wird gelöst von einem Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1.

Als Modell der biologischen Ströme wird erfindungsgemäß die Oberflächendichte einer doppelten Schicht von magnetischen Ladungen (einfache Schicht magnetischer Dipole) oder, was äquivalent hierzu ist, eine Funktion der Ströme gewählt. Eine bemerkenswerte Eigenschaft dieser Funktion ist, daß die Projektion Ihrer Niveaulinien auf eine berechnete Ebene Stromlinien darstellt. Deshalb erhält man durch Lösen einer Integralgleichung betreffend die Dichte einer doppelten Schicht von magnetischen Ladungen eine Karte der Stromlinien, wobei die rechten Glieder der Gleichung die Verteilung des z.B. in einer Ebene nahe des Thorax gemessenen magnetischen Feldes (Komponenten des magnetischen Induktionsvektors oder dessen Ableitungen) wiedergeben.

Erfindungsgemäß wird angenommen, daß die tatsächlich voluminösen Quellen des Feldes in einer (berechneten) Ebene angeordnet sind, die parallel zu der gemessenen Ebene verläuft. Gemäß einem akzeptierten physikalischen und mathematischen Modell der Quellen eines magnetischen Feldes wird eine Integralgleichung aufgestellt und gelöst, deren rechtes Glied das gemessene magnetische Feld darstellt und deren Lösung die Verteilung seiner Quellen im untersuchten Körper, also z.B. im Herzen ist. Falls diese Quellen den Charakter separater magnetischer Dipole besitzen, deren Achse senkrecht zu einer Ebene geführt ist, werden sie als magnetische Blätter interpretiert und in einer unter Verwendung des Verfahrens auf einer Ausgabeeinheit, z.B. einem Bildschirm oder einem Drucker ausgegebenen, vorzugsweise farbigen Karte, sehen sie aus wie separate Stromwirbel.

Die wesentliche Neuerung liegt in der Behandlung des physikalischen und mathematischen Modells der Quellen eines elementaren magnetischen Feldes in einer Ebene als Funktion des Stroms und seine Verwendung in einer Integralgleichung als

gesuchte Unbekannte. Die nach Lösung dieser Gleichung erhaltenen Niveaulinien der Funktion (die Linien konstanter Werte) repräsentieren die Stromlinien..

Die Karten der Stromlinien geben im Vergleich zu den Karten der Stromdichtevektoren (Pfeile) eine mehr visuelle Repräsentation der Ausbreitung eines Stroms in einer berechneten Ebene. Auf einer Karte von Stromlinien sind die Quellen sowohl größer als auch kleiner Intensität präzise abgebildet. Die Stromwirbel, die sich nahe berechneten Bereichsorten befinden, werden unabhängig von ihrer Größe und Intensität abgebildet. Deshalb macht es das Verfahren möglich, nicht nur übliche Muster der Bioströme zum Beispiel im Herzen zu sehen, sondern auch Details dieses Stromflusses zu unterscheiden.

Die Resultate einer Lösung des inversen Problems durch das genannte Verfahren erlaubt es, Karten von Stromdichtevektoren aufzubauen, während die Resultate, die mit bislang bekannten Verfahren erhalten werden, nicht dazu verwendet werden können, Stromlinienkarten aufzubauen.

Die Stromfunktion ist ein Skalar, und die Stromdichte ist ein Vektor, der in der Ebene zwei Projektionen hat. Deshalb ist für dasselbe Ebenennetz die Menge benötigter Werte einer Stromfunktion zweimal kleiner als die Menge der benötigten Werte bei der Betrachtung der Projektionen von Stromdichtevektoren. Dementsprechend ist auch die Ordnung des zu lösenden linearen algebraischen Gleichungssystems zweimal niedriger.

Nach Lösung des algebraischen Systems und Differenziation einer Stromfunktion ist es möglich, die Verteilung der Stromdichtevektoren wie in der traditionellen Formulierung zu finden.

Die Abbildung der Ströme in der Ebene durch Stromlinien erlaubt es auf, die Genauigkeit der Lösung wesentlich zu verbessern, so daß es möglich wird, auch eher kleine Details einschließlich der Stromwirbel kleinen Durchmessers zu visualisieren.

Handelt es sich bei dem erfaßten Daten um magnetokardiographische (MCG)-Daten, so sollen elektrische Ereignisse im Herzen evaliert und Rückschlüsse auf den physiologischen Status des Herzens gezogen werden. Die für diesen Zweck benötigten Informationen sind in dem oberhalb der Thorax-Oberfläche aufgezeichneten magnetischen Feld des Herzens enthalten, jedoch auf Grund ihrer "kryptischen" Form nicht für eine direkte Interpretation geeignet. Eine besondere Aufgabe der Erfindung ist daher die Aufbereitung solcher sich während des Kardiozyklus ändernden magnetokardiographischer Daten derart, daß ein Mediziner aus ihnen direkt Aufschluß über den physiologischen Zustand des untersuchten Herzens erhält. Es sollte dazu ein haltbares

und klares System von diagnostischen Kriterien entwickelt werden, vergleichbar dem aus der Elektrokardiologie (EKG) bekannten Standardkriteriensatz.

Dazu wird ein computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten, vorgeschlagen, bei welchem zumindest ausgewählte Daten nach vorgegebenen Kriterien automatisch mit wenigstens einem vordefinierten Normalwert verglichen werden und daß bei Abweichung der Daten von dem Normalwert um ein vorgegebenes Maß ein auf einer Ausgabeeinrichtung ausgebares die Abweichung signalisierendes Signal erzeugt wird. Das Signal kann akustisch, insbesondere aber optisch ausgegeben werden, z.B. durch Darstellung eines aus den Daten ermittelten Wertes in rot, während Normalwerte in schwarz oder grün dargestellt werden.

Erfindungsgemäß durchlaufen die erfaßten Daten dazu automatisch unterschiedliche Analysestufen, wobei die Komplexität der Analyse auf jeder Stufe zunimmt. Die einzelnen Stufen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Im einzelnen werden folgende Analysestufen durchlaufen:

1. Amplituden-Zeit-Analyse verschiedener MCG-Kurven.
2. Analyse hoch-auflösender MCG.
3. Analyse summierter MCG und Vector MCG (VMCG).
4. Qualitative Analyse der magnetischen Feld-Verteilungskarten.
5. Quantitative Analyse der magnetischen Feld-Verteilungskarten.
6. Analyse der effektiven Dipol-Charakteristiken.
7. Analyse der zweidimensionalen Ladungsverteilung.
8. Analyse der dreidimensionalen Ladungsverteilung.

Die erste Analysestufe ist ähnlich dem Verfahren bei der morphologischen Analyse üblicher EKG, zumal MCG-Kurven wie EKG-Kurven aussehen und beide dieselbe Nomenklatur von Wellen und Intervallen - PQRST - besitzen. Auf dieser Analysestufe kann bereits myocardiale Ischämie erkannt werden.

Bei der zweiten Analysestufe, der spektrotemporale Analyse (d.h. der Bestimmung der relativen Energie eines Kardiosignal-Spektrums für verschiedene Frequenzbänder und Bestimmen der spektralen Variabilität) und Zeitbereich-Analyse (vor allem QRS-Dauer) des Signals) wird in verschiedenen Meßpunkten ein Durchschnitt des MCG gebildet. Üblicherweise ist der Zweck einer solchen Analyse die Bestimmung der Homogenität der ventrikularen Depolarisation und Verwendung dieser Daten zur Evaluation des Risikos des Auftretens von Arrhythmien. Ein solcher Ansatz wird auch angewandt um das Risiko der Abstoßung von Transplantaten abzuschätzen.

Auf der dritten Analysestufe wird über alle Meßpunkten summiert. Ein solcher Ansatz gibt eine mehr generalisierte Repäsentation über einige Eigenschaften der myocardialen Anregung. Vorteilhaft ist es insbesondere, die Felder unter der P-Welle und dem QRS-Komplex zu berechnen. Die Größe dieser Felder spiegelt die Energie wider, die während der Anregung der Vorkammern und Ventriculi des Herzens erzeugt wird. Ferner kann das Verhältnis dieser Felder berechnet werden, um so die elektrische Aktivität der Vorkammern im Vergleich zu elektrischen Aktivität der Ventrikel abzuschätzen. Es hat sich gezeigt, daß dieser Parameter mit dem Grad des Herzversagens in Beziehung steht.

Auf derselben Analysestufe können die Daten eines Vektor-MCG hinzugezogen werden, die in speziellen einpositionalen Leads-Systemen registriert wird. Die Amplitudenwerte der X-, Y- und Z-Komponenten während der P-Welle, dem QRS-Komplex und dem ST-T-Intervall, die Amplitude und Richtung des räumlich maximalen QRS-Vectors, die QRS-Vector-Dauer usw. können kalkuliert und für die Diagnose myokardialer Ischämie verwendet werden. Üblicherweise werden die Analysen zusammen mit einer EKG-Analyse durchgeführt.

Der Informationswert der MCG-Daten wächst dramatisch mit dem Übergang zu den folgenden Stufen der Analyse, insbesondere zum Kartographieren des magnetischen Feldes (MF-Mapping). Dieses Verfahren bedeutet die Konstruktion von Verteilungskarten der Induktion des magnetischen Feldes in Meßpunkten zu bestimmten Momenten innerhalb des Kardoizyklus. Diese Karten werden nach dem Prinzip der geographischen Karten konstruiert, d.h. Bereiche mit identischen Werten bestimmter Parameter besitzen die selbe Farbe. Es ist wichtig zu verstehen, daß jede Karte aus allen Meßpunkten resultiert.

Die Interpretation der elektrischen Aktivität des Herzens basierend auf diesem Ansatz hat eine Reihe von wesentlichen Vorteilen. Zunächst kann mit der Hilfe von Interpretationsverfahren alle wichtigen Daten, einschließlich der Daten, die zwischen den Punkten des Meßgitters erhalten werden könnten, in die Berechnung einbezogen werden. Zweitens stellen Karten eine natürliche Projektion der elektromagnetischen Phänomene dar, die überhalb der Thorax-Oberfläche an verschiedenen Stellen des Herzens, wenn auch nur ungefähr, registriert wurden.

Vorteilhaft können zwei besonders wichtige Eigenschaften jeder magnetischen Feldverteilungskarte automatisch bestimmt werden: erstens die Anzahl der Extrema des magnetischen Feldes (im physikalischen Sinn sind lokale Extrema eines magnetischen Feldes Punkte mit maximalen Werten im Vergleich zu benachbarten Punkten),

mit anderen Worten also die Inhomogenität der Karte, und zweitens die wechselseitige Anordnung dieser Extrema.

Die Homogenität der magnetischen Feldkarte spiegelt die Homogenität der elektrischen Quelle, die diese Karte induziert, wieder. Dies wiederum zeigt, daß es keine myocardischen Orte gibt, die sich wesentlich von benachbarten Zonen hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften unterscheiden, so daß es keine lokalen Verletzungsströme gibt. Normalerweise hat die Karte zu jedem Zeitpunkt des Kardiozyklus eine Dipol-Struktur, d.h., es existiert nur ein Minimum und ein Maximum. Es ist klar, daß das Auftreten zusätzlicher Extrema das Vorhandensein zusätzlicher lokaler Ströme belegt.

Aus physiologischer Sicht ist eine weitere wichtige Charakteristik der Karten, wie bereits oben erwähnt, die wechselseitige Anordnung der Minima und Maxima des magnetischen Feldes. Falls man eine Linie von einem Minimum zu einem Maximum und dann wiederum diese Linie entgegen dem Uhrzeigersinn um 90° dreht, so wird die erhaltene Richtung der Orientierung des entsprechenden Ladungsdipols entsprechen. Diese Orientierung reflektiert die Richtung der Ausbreitung der Anregungsfront in dem jeweils betrachteten Moment des Kardiozyklus.

Basierend auf diesen Prinzipien werden die Karten von bestimmten charakteristischen Zeitpunkten des Kardiozyklus, z.B. des QRS-Einsatzes, R-max, QRS-offset, T-max, T-offset, visuell analysiert. Es können integrierte Karten, die während des gesamten QRS-Komplexes und/oder dem St-T-Intervall berechnet wurden, untersucht werden. Die qualitativen visuellen Analyseverfahren für magnetische Feldkarten sind ausreichend, um eine allgemeine Darstellung wichtiger Eigenschaften des elektrophysikalischen Prozesses im Myocardium in jedem individuellen Fall zu erhalten, aber sie sind nicht in der Lage, eine quantitative Beschreibung der aufgedeckten Eigenschaften zu geben und erlauben es nicht, statistische Parameter für eine Gruppe von Patienten zu erhalten. Deshalb ist der folgende Schritt der Analyse magnetischer Feldverteilungskarten die Anwendung der quantitativen Kriterien.

Es wurden verschiedene quantitative Kriterien für eine vielseitige Abschätzung verschiedener Karten und Zeitserien von Karten entwickelt.

Der einfachste Ansatz ist die Berechnung der Anzahl von Extrema in jeder Karte und in Ausweitung auf alle untersuchten Intervalle von Kardiozyklen. Dabei wird auch der relative "Glattheits-Index" angewandt, der die Summe der Korelationsfaktoren zwischen vier aufeinanderfolgenden Karten am Anfang des ST-Segmentes darstellt.

Daneben ist auch das auf der Abschätzung der Komplexität der Trajektorien der Extrema während der ventricularen Anregung basierende Kriterium bekannt. Als weiteres quantitatives Kriterium kann die Variabilität des Verhältnisses der größten positiven zu den größten negativen Extremwerten während des ST-T-Intervalls verwendet werden. Ferner ist ein Homogenitäts-Koeffizient bekannt, der zur integralen Abschätzung der Anzahl von Extrema und deren Schärfe über das ST-T-Intervall abzuschätzen. Ein interessanter Ansatz besteht in einer speziellen räumlichen Transformation (KLM-Transformation) der magnetischen Feldverteilungskarten und der Berechnung der nicht-dipolaren Beiträge in jeder Karte. Manchmal werden auch andere quantitative Parameter verwendet. Daneben wurden einige andere Ansätze der magnetischen Kartographie in verschiedenen Aufsätzen beschrieben. So wurde in einem Aufsatz simultan mit den traditionellen Karten einer magnetischen Feldverteilung Karten verwendet, die eine räumliche Verteilung eines quantitativen Indexes darstellt, der die Zerlegung eines QRS-Komplexes in jedem Punkt eines Meßgitters widerspiegelt. Dies erhöht die Genauigkeit der Untersuchung bei Patienten mit VT. Die räumliche Verteilung des QT-Intervalls und die Dauer seiner Teile verbunden mit der Berechnung einiger Glattheits-Indizes wird in einem anderen Aufsatz beschrieben. Der Zweck all dieser verschiedenen Indizes ist der selbe, nämlich eine quantitative Inhomogenitätsgradabschätzung der magnetischen Feldverteilungskarten und damit - bis zu einem gewissen Grad - der Welle, die dieses Feld produziert, anzugeben.

Dabei ist es jedenfalls notwendig, zu verstehen, daß die Abschätzung der elektrischen Phänomene im Myocardium auf Basis der magnetischen Feldverteilung keine direkte Abschätzung ist.

Eine mehr unmittelbare und physiologisch wertvollere Information kann aus der MCG-Analyse auf Basis der Lösung des inversen elektrodynamischen Problems gewonnen werden. Lösung des inversen elektrodynamischen Problems betreffend die Kardiologie meint die Rekonstruktion der elektrischen Ereignisse im Herzen auf Basis der auf der Oberfläche eines menschlichen Körpers ausgeführten Messungen. Im Fall der MCG wird die Messung nicht auf der Oberfläche eines Körpers, sondern oberhalb der Oberfläche in einer Meßebeane ausgeführt.

Es ist grundsätzlich unmöglich, die Eigenschaften elektrischer Quellen im Herzen, die das EKG erzeugen, allein auf der Basis dieses EKGs zu berechnen. Es wurde bereits gesagt, daß die Leitfähigkeit von Geweben und die Form eines Körpers einen wesentlich geringeren Einfluß auf das MCG (verglichen mit dem EKG) besitzt, so daß die räumliche Auflösung von MCG wesentlich größer ist als die von EKG. Deshalb er-

laubt ein Magnetokardiogramm die wesentlich präzisere Lösung des inversen Problems, obwohl die auf Basis eines MCG rekonstruierten Quellen mit Sicherheit idealisiert und nicht komplett mit den tatsächlichen übereinstimmen.

Es gibt wenigstens drei Ebenen der Nachbildung und Darstellung bioelektrischer Quellen im Herzen.

Die erste Ebene ist eine Darstellung einer Quelle als äquivalenter Dipol. Dabei wird angenommen, daß die gesamte elektrische Aktivität des Herzens in einem Punkt fokussiert ist. Eine solche Darstellung bedeutet nicht, daß das Herz tatsächlich eine Punktquelle ist. Es bedeutet, daß die Resultate seiner Aktivität auf der Oberfläche eines Körpers äquivalent zu den Effekten sind, die gemessen werden könnten, wenn eine Punktquelle präsent wäre. Eine solche Darstellung der Quelle dient als Wahrnehmungsbasis einer Vector-Kardiographie. Es ist klar, daß es nicht erlaubt, die eigenen Aktivitäten verschiedener Teile des Herzens zu bestimmen.

Die zweite Ebene der Datendarstellung auf Basis der Lösung des inversen Problems ist die Rekonstruktion der Quellen in Form von Ladungsverteilungen in einer Schicht. Dabei können zwei Ansätze verwendet werden. Der erste Ansatz besteht in der Interpretation einer magnetischen Feldquelle als eine Karte der Verteilung von Ladungsdichtevektoren, der zweite Ansatz erlaubt es, eine Karte von festen Ladungslinien zu zeichnen und ist vielversprechender. Da Bild der Ladungsverteilung erlaubt bereits die simultane Abschätzung der Charakteristiken verschiedener Quellen und der Anregung verschiedener Teile des Herzens.

Schließlich besteht die dritte Ebene in der Rekonstruktion einer räumlichen, dreidimensionalen bioelektrischen Quelle, d.h. die Wiederherstellung von Quellen die der Realität am nächsten kommen. Es ist jedoch klar, daß die Rekonstruktion von dreidimensionalen Quellen die Anwendung höchstkomplizierter physikalischer Modelle und mathematischer Algorithmen erfordert.

Die Bestimmung der Position einer Punktquelle im Moment des Anfangs eines ectopischen QRS-Komplexes wird angewandt um den Ursprungsort ventrikulärer Arrhythmie zu bestimmen, und das selbe Verfahren wird in der Delta-Welle zur zusätzlichen Lokalisation des Pfades angewandt. Die Stärke des effektiven Dipols im R-Maximum-Punkt wurde auch angewandt als Kriterium zur Abschätzung des Risikos von Abstoßungen nach Herztransplantationen.

Andere Parameter des effektiven Dipols - seiner Orientierung in einer Frontalebene in charakteristischen Momenten des Kardiozyklus - werden als Kriterium für Patienten bei der Ischemie-Diagnose verwendet. In unserer Sicht können sehr wertvol-

le Informationen aus der Abschätzung des Dipol-Verhaltens nicht nur in bestimmten charakteristischen Momenten des Kardiozyklus, sondern während des gesamten Anregungsprozesses gewonnen werden. So ist z.B. die Form der Kurven der Dipol-Orientierung und die Stärke während des QR-Intervalls ein empfindlicher Marker für MI. In unseren Aufsätzen analysieren wir die Kurven äquivalenter Dipol-Tiefen während der ventrikularen Anregung, d.h. den Charakter der Dipol-Bewegung in einer Vorwärts-Rückwärtsrichtung. Wir gehen davon aus, daß zu einem gewissen Grad die Kurve die Verteilung der Quellen in einer sagittalen Ebene wiedergibt, was üblicherweise außerhalb der Analyse verbleibt, da MCG üblicherweise nur in einer frontalen Ebene registriert wird. Deshalb ist es möglich, die gemeinsame Analyse von Feld-(oder Ladungs-)Verteilungskarten und die Kurve von einer Quellentiefe als vereinfachte Analyse einer dreidimensionalen Ladungsverteilung anzusehen. Wie erwartet erscheint die Analyse sehr informativ für die Diagnose von MI einschließlich Nicht-Q MI zu sein.

Die Analyse der Verteilungskarten der Ladungs-Dichtevectoren oder Ladungslinien gibt zusätzliche Optionen im Vergleich zu den vorangehenden Analyseebenen. Es ist wichtig zu bemerken, daß diese Niveaus der Analyse charakteristisch nur für MCG sind und, sofern wir wissen, keine Analogie in der EKG-Diagnose hat. Sie ermöglicht es, ein Bild der Ladungsverteilungen im Myocardium einschließlich der sogenannten "Verletzungsströme" zu visualisieren.

Anwesenheit und Richtung dieser Ströme wird visuell abgeschätzt. Als eine quantitative Abschätzung der Stromverteilung wird der Stromdichtewert verwendet, z.B. in der Spitze des QRS-Komplexes. Wir analysieren die Kurven der maximalen und der durchschnittlichen Stromdichte in jeder Karte während des gesamten Kariozyklus. Eine solche Analyse erscheint sehr brauchbar für die verschiedenen Formen der Ischemie.

Erfindungsgemäß wird ferner ein automatisches Verfahren vorgeschlagen, daß dem Arzt die Möglichkeit zur Verfügung stellt, die Anzahl, Richtung, Intensität und Größe von Stromwirbeln in jedem Moment des Kardiozyklus abzuschätzen und damit ihr Verhalten während der Depolarisation oder Repolarisation.

Zweckmäßig ist es, parallel zur Magnetokardiographie es notwendig ist, ein Herz-Visualisierungsverfahren anzuwenden, wie z.B. Röntgen, Computertomographie, Kernspinsinanztomographie usw.. Welches dieser Verfahren gewählt werden sollte hängt von den Anforderungen an die detaillierte Auflösung der anatomischen Informationen ab, die wiederum von der konkreten klinischen Aufgabe abhängt. Die Erfahrung zeigt, daß es in den meisten Fällen ausreicht, einfaches Röntgen anzuwenden oder

daß es sogar möglich ist, überhaupt keine Herz-Visualisierungsverfahren anzuwenden, ohne daß es zu einer Reduzierung des Wertes der MCG-Untersuchung käme.

Bei der Analyse gemäß Tabelle 1 ist jede aufeinanderfolgende Stufe der Analyse spezifiziert und entwickelt weiter die Informationen, in der vorangehenden Stufe erhalten wurden. Beispielsweise wäre die Sensitivität des Algorithmus bei der Diagnose von IHD, wenn man nur die Analyse der magnetischen Feldverteilungskarten anwendete, 86 %. Falls man zusätzlich dazu die Analyse basierend auf der Lösung des inversen Problems anwendete, erhöhte sich die Sensitivität auf 94 %.

Die Form der medizinischen Schlußfolgerung, die von dem Magnetokardiographen gemacht und an den Kliniker weitergeleitet wird, ist sehr bedeutend. Es werden Schlußfolgerungen verwendet, die aus zwei Teilen bestehen. Im ersten Teil werden quantitative und halb-quantitative Charakteristiken des aktuellen MCG angegeben (Homogenität der Karten, Richtung des ECD und der Vektoren der Stromdichte, Stromdichtewerte usw.).

Im zweiten Teil der Schlußfolgerung werden die entdeckten Veränderungen mit physiologischen Schlüssen oder Typen von Herzkrankheiten automatisch in Beziehung gesetzt, z.B.: "... Störungen, die während der ventrikularen Repolarisation wurden, zeugen von hoher (mittlerer, geringer) Wahrscheinlichkeit von IHD" oder "... von einem hohen Risiko des Auftretens von Arithmien" oder "im Vergleich mit vorangehenden MCG zeigen sich signifikante positive Veränderungen, die die Effizienz einer antianginalen (antiarrhythmischen) Therapie bestätigen".

Sicher ist das vorgeschlagene Interpretationsschema und die Form der Schlüsse nicht komplett oder das einzig mögliche. Jedes Interpretationsniveau und die separaten Parameter erfordern eine detaillierte Analyse aus Sicht der Informationstheorie.

Nach allem wird es möglich, einen Satz von formalisierten Entscheidungsregeln für die Diagnose verschiedener Herzzustände auf Basis MCG-Daten anzugeben.

Es steht ohne Zweifel, daß die Entwicklung und Standardisierung eines Schemas für die medizinische Interpretation von MCG eine der bedeutendsten notwendigen Bedingungen für eine breite Anwendbarkeit des Verfahrens ist.

Jedenfalls ist es bereits jetzt möglich, anzuerkennen, daß die geschaffenen Kriterien und die Interpretationsschemata die Anwendung von MCG als reales und wirklich nützliches diagnostisches Werkzeug anzuerkennen.

Im allgemeinen können alle Kriterien in vier Gruppen eingeteilt werden. Innerhalb der Gruppen sind sie in der Reihenfolge aufsteigender Analysestufen angeordnet.

Gruppe 1. Kriterien zur Abschätzung des Signal-Rausch-Verhältnisses.

A. Visuelle Abschätzung der Hochfrequenz-Niedrig-Amplituden-Wellen entlang durchschnittlicher MCG-Kurven.

Gruppe 2. Kriterien für die Abschätzung der Anregungshomogenität.

A. Visuelle Abschätzung der Verschiedenheit der magnetischen Feldkarten.

5 B. Quantitative Analyse der Anzahl von Extrema. Dabei ist der Normalwert - nicht mehr als drei Extrema in jeder Karte.

C. Koeffizient der Homogenität (CH). Der Normalwert ist nicht mehr als 0,95.

10 D*. $\delta_{\min/\max}$ während des ST-T-Intervalls (min/max-Verhältnis der maximalen negativen Extremwerte zu den minimalen negativen Extremwerten zu jedem Zeitpunkt). Der Normalwert ist nicht größer als 0,15.

E*. δZ_0 während ST-T-Intervall (Z_0 - Tiefe der effektiven Dipole in jedem Zeitpunkt). Der Normalwert ist nicht mehr als 0,20.

F. Visuelle Abschätzung der Ungleichheit der Stromverteilungskarten.

15 G*. Quantitative Analyse der Stromwirbelanzahl. Der Normalwert ist nicht mehr als drei Wirbel in jeder Karte.

20 Die hauptsächliche klinische Signifikanz der Gruppe von Kriterien ist die Bestimmung von Herzstörungen im allgemeinen und im besonderen die Bestimmung des Risikos von kardialer Arrhythmie und die Abschätzung der Effektivität einer Antiarrhythmischen Therapie.

Gruppe 3. Kriterien für die Analyse der Anregung der Richtung der Wellenfrontausbreitung.

A. Visuelle Abschätzung der ungefähren Richtung der entsprechenden Stromdipole basierend auf den magnetischen Feldverteilungskarten.

25 B*. Quantitative Analyse der entsprechenden Stromdipolrichtung basierend auf den magnetischen Feldverteilungskarten. Die Normale Richtung während des ST-T-Intervalls ist nach links unten (während nicht mehr als 2/3 der Dauer des ST-T-Intervalls). Die Normale Richtung während des QRS-Komplexes besteht aus drei Phasen: 1. Phase nach rechts unten, 2. Phase nach links unten, 3. Phase nach oben.

30 C*. Analyse der effektiven Dipoltiefe.

Normaler Parameter während des ST-T-Intervalls - die Tiefe im J-Punkt sollte hauptsächlich in dem Intervall liegen.

Normaler Parameter während des QRS-Komplexes - vier unterschiedliche Bewegungen eines Dipols in der Tiefe existieren. Die erste Bewegung ist vorwärts gerichtet, die

zweite Bewegung (die hauptsächliche) ist rückwärts gerichtet, die dritte Bewegung ist vorwärts gerichtet, die vierte Bewegung ist rückwärts gerichtet.

D. Visuelle Abschätzung der Richtung der Stromausbreitung basierend auf den Karten der Stromlinien und den Karten der Stromdichtevectoren.

5 E*. Quantitative Analyse der Ausbreitungsrichtung des Stroms basierend auf den Karten der Stromlinien und den Karten der Stromdichtevectoren.

Normale Richtung während des ST-T-Intervalls ist nach links unten (während nicht mehr als 2/3 der Dauer des ST-T-Intervalls).

10 Normale Richtung während des QRS-Komplexes besteht aus drei Phasen: 1. Phase nach rechts unten gerichtet, 2. Phase nach links unten gerichtet, 3. Phase nach oben gerichtet.

Die hauptsächliche klinische Signifikanz dieser Gruppe von Kriterien ist die Bestimmung von Herzstörungen im allgemeinen, insbesondere die Diagnose verschiedener Formen der Ischemie und die Abschätzung der Effizienz einer antiischemischen Therapie.

Gruppe 4. Kriterien für die Analyse absoluter und relativer Intensität des elektrischen Prozesses im Myocardium.

20 A*. Analyse der relativen Vorkammern zur ventrikularen elektrischen Aktivität (P/QRS-Integralverhältnis). Der Normalwert - nicht mehr als 0,13.

B*. Analyse der Stromdichtewerte.

Normalwerte sind:

- 25 - das Verhältnis der Stromdichte im Zeitpunkt 80 msec nach ST-Einsatz zur Stromdichte im J-Punkt sollte nicht kleiner als 2,5 sein
- das Verhältnis der Stromdichtewerte am R-max-Punkt zu dem am T-max-Punkt sollte nicht größer als 3,5 sein.

30 Die hauptsächliche klinische Signifikanz dieser Kriteriengruppe ist die Bestimmung von Herzstörungen im allgemeinen, insbesondere die Diagnose verschiedener Formen der Ischemie und des Herzversagens, sowie die Abschätzung der Therapieeffizienz.

Die große Anzahl und Struktur der Kriterien spiegelt die vielen Aspekte der im MCG enthaltenen Informationen und auch die historische Richtung der Softwareentwicklung wieder: von der morphologischen Analyse der MCG-Kurven zur Lösung des zweidimensionalen inversen Problems.

Jetzt werden in der praktischen Arbeit alle oben genannten Sätze verwendet. Manchmal gibt es bei der Analyse des MCG von einigen Patienten Inconsistenzen zwischen diesen Kriterien (beispielsweise entspricht ein Indikator der Norm, während ein anderer einen abnormalen Wert zeigt). Das ist der Grund, warum es notwendig ist, basierend auf diskreminater Clusteranalyse oder anderen mathematischen Methoden für die Mustererkennung sorgfältig die informativen Möglichkeiten jedes Indikators zu bestimmen und sodann einen Satz von formalisierten Lösungsregeln für verschiedene klinische Aufgaben anzugeben, die automatisch arbeiten können. Dann wird es möglich, einige Kriterien zurückzuweisen.

Diagnostische Kriterien für die Diagnose myocardialer Ischemie unter Verwendung magnetocardiographischer Daten.

Qualitative Analyse der Karten der Verteilung des ventrikularen magnetischen Repolarisationsfeldes

- gemäß der Rechte-Hand-Regel wird die ungefähre Richtung der entsprechenden Stromdipole in jeder Karte bestimmt und ihr Abweichen von der normalen Richtung nach links unten ermittelt.
- die Anwesenheit zusätzlicher Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte wird ermittelt.

Quantitative Analyse der ventrikularen magnetischen Repolarisationsfeldverteilungskarten.

- Die Ordnungszahl der Karte wird bestimmt ausgehend von derjenigen, in welcher die Richtung des äquivalenten ventrikularen Repolarisations-Stromdipols stabil normal wurde, d.h. nach links unten zeigte (während nicht mehr 1/3 der ST-T-Intervalldauer, wobei je größer die Ordnungszahl der genannten Karte desto größer die Schwere der Ischemie).
- Dauer der Existenz zusätzlicher Extrema während des Repolarisationsprozesses wird abgeschätzt (nicht mehr als 1/3 der Dauer des ST-T-Intervalls, je größer die Dauer der Existenz zusätzlicher Extrema, desto größer die Schwere der Ischemie).

Analyse der effektiven Dipol-Parameter innerhalb des ST-T-Intervalls

- Die effektive Dipol-Tiefe in J-Punkt wird abgeschätzt (die Tiefe in diesem Punkt sollte die größte innerhalb des ST-T-Intervalls sein).

Qualitative Analyse der ventrikularen Repolarisations-Spannungslinien und Dichtevectorkarten.

- Die ungefähre Richtung der meisten stromdichtevectoren in jeder Karte wird abgeschätzt und ihr Abweichen von der normalen Richtung nach links unten bestimmt.

- Die Anwesenheit zusätzlicher Stromwirbel in jeder Stromlinienkarte wird ermittelt.

Quantitative Analyse der ventrikularen Repolarisations-Spannungslinien und Dichte-Vectorkarten

- 5 - Die Ordnungszahl der Karte wird bestimmt, ausgehend von der Karte, in welcher die Richtung der meisten stromdichtevectoren stabil normal, d.h. nach links unten gerichtet, wurde (nicht mehr als 1/3 der Dauer des ST-T-Intervalls, je größer die Kartenordnungszahl, desto größer die Schwere der Ischemie).
- Die Dauer der Existenz zusätzlicher Spannungswirbel wird ermittelt (nicht mehr
10 als 1/3 der Dauer des ST-T-Intervalls, je größer die Dauer der Existenz zusätzlicher Spannungswirbel, desto größer die Schwere der Ischemie).

Quantitative Stromdichte Parameter innerhalb des ST-T-Intervalls

- Das Verhältnis der Stromdichte im Zeitpunkt 80msec nach ST-Einsatz zur Stromdichte im J-Punkt wird bestimmt (es sollte nicht kleiner als 2,5 sein).
- 15 - Das Verhältnis der Stromdichtewerte im R-max-Punkt zu dem im T-max-Punkt wird berechnet (es sollte nicht größer sein als 3,5).

Jede nachfolgende Stufe der Analyse ergänzt die Informationen aus der vorangehenden Stufe und weitet diese aus.

- 20 Auf der Basis aller oben genannten Kriterien wird der Schluß über das Vorliegen und die Schwere der myocardialen Ischemie gezogen.

- Es werden folgende vorteilhafte Weiterbildungen vorgeschlagen. Zwei von ihnen sind die grundlegenden und offenbaren einen "Instrumentensatz" für die umfangreiche Analyse der ventrikularen Repolarisation bzw. Depolarisation. Zwei weitere Patente sind der Unterscheidung der bedeutendsten Herzkrankheiten gewidmet: chronische Ischemie und dem myocardialen Infarkt. In der Zukunft wird es möglich sein, diagnostische Verfahren für einige andere Herzkrankheiten anzugeben.
- 25

1) Verfahren zur Evaluation der ventrikularen Repolarisation unter Verwendung magnetocardiographischer Daten

- 3) Das Problem ist das folgende: die Bestimmung der elektrophysikalischen
30 Eigenschaften der ventrikularen Repolarisation, die die größte Signifikanz besitzen, unter Verwendung der Magnetocardiographie, wobei die Eigenschaften als Kriterium für die Separation von normalen und pathologischen Funktionszuständen des Herzens und zur Formulierung von Schlüssen über bestimmte Herzkrankheiten dienen können.

- Das vorgeschlagene Verfahren basiert auf verschiedenen aufeinanderfolgenden Stufen der MCG-Analyse: visuelle qualitative und quantitative Analyse der magne-
35

tischen Feldverteilungskarten, Analyse der effektiven Stromdipollokalisierung, qualitative und quantitative Kriterien der Stromverteilung. All diese Schritte erlauben es, eine umfassende, akkurate und vielseitige Abschätzung der Homogenität der Anregung, der Richtung der Ströme, der Leistungscharakteristik der Anregung in jedem Zeitpunkt und das Verhalten all dieser Parameter während des gesamten Repolarisationsprozesses auszuführen. Neben diesen Kriterien erlaubt es die Analyse der effektiven Dipoltiefe nicht nur zweidimensionale Verteilungen einer Quelle, sondern, bis zu einem gewissen Grad, ihre dreidimensionale Verteilung zu erhalten.

Wesentlich neue Innovationen der angebotenen Erfindung sind:

- a) aufeinanderfolgende Anwendungen verschiedener Stufen der MCG-Analyse
- b) Abschätzung der Richtungsänderungen des äquivalenten Stromdipols auf den magnetischen Feldverteilungskarten und auf den Karten der Stromlinienverteilung während der Repolarisation.
- c) Abschätzung der effektiven Dipoltiefenkurve.
- d) Auf einer Abschätzung der Leistungscharakteristik basierende Kriterien (Kurven maximaler und durchschnittlicher Dichte eines Stroms während der Repolarisation).

Alle oben genannten Kriterien erlauben es, den ventrikularen Repolarisationsprozeß umfassender, detaillierter und genauer abzuschätzen und auf dieser Basis Schlüsse über den funktionalen Zustand des Myocardiums zu ziehen.

Verfahren zur Evaluation der ventrikularen Depolarisation unter Verwendung magnetocardiographischer Daten.

Das Problem ist das folgende: Bestimmung der signifikantesten elektrophysikalischen Eigenschaften der ventrikularen Depolarisation unter Verwendung der Magnetocardiographie, die als Kriterien für die Unterscheidung von normalen und pathologischen Funktionszuständen des Herzens und auch zur Gewinnung von Aussagen über verschiedene Herzkrankheiten dienen können.

Es gibt verschiedene Verfahren zur Evaluation der ventrikularen Depolarisation, nämlich: Verfahren der späten Felder, Verfahren der visuellen Abschätzung momentaner magnetischer Feldverteilungskarten und zeitlich integrierter Karten, Verfahren der qualitativen und quantitativen Evaluation von Residuen-Karten, Verfahren der Evaluation der effektiven Stromdipol-Parameter, Verfahren der Stromdichteberechnung.

Das erste dieser Verfahren repräsentiert die Spektralanalyse des letzten Teils des QRS-Komplexes, vergleichbar mit der Analyse der späten Potentiale beim EKG. Das zweite Verfahren stellt die Analyse der wechselseitigen Anordnung von positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte. Das dritte Verfah-

ren stellt einer visuelle und quantitative Abschätzung der Unterschiede zwischen der aktuellen Karte und einer rekonstruierten normalen Karte dar. Das vierte Verfahren stellt eine Abschätzung der Orientierung und Stärke der Stromdipole während des QR-Intervalls dar. Das fünfte Verfahren stellt eine Abschätzung der Stromdichteverteilung und der Werte in den QRS-maximum-Vektoren zu den verschiedenen Zeitpunkten der Depolarisation dar.

Jedes dieser bekannten Verfahren erlaubt die Abschätzung nur eines Aspektes der ventrikulären Depolarisation: Homogenität der Anregung oder Richtung der äquivalenten Stromdipole oder Stromdichte in definierten Zeitpunkten der Depolarisation.

Deshalb gibt es keine quantitativen Kriterien, die es erlaubten, den Depolarisationsprozeß nicht nur in diskreten Zeitpunkten, sondern während des gesamten Prozesses abzuschätzen. Jedes dieser Verfahren basiert nur auf einer Stufe der Analyse: auf den magnetischen Feldverteilungskarten oder den Parametern effektiver Dipole oder den Stromdichte-Verteilungskarten.

Das vorgeschlagene Verfahren basiert auf verschiedenen aufeinanderfolgenden Stufen der MCG-Analyse: visuelle qualitative und quantitative Analyse der magnetischen Feldverteilungskarten, Analyse der Lokalisation effektiver Stromdipole, qualitative und quantitative Kriterien der Stromverteilung. All diese Schritte erlauben es, eine umfassende, genaue und vielseitige Abschätzung der Homogenität der Anregung, der Richtung der Ströme, der Leistungscharakteristik der Anregung in jedem Zeitpunkt und das Verhalten all dieser Parameter während des gesamten Depolarisationsprozesses. Daneben erlauben es die auf der Analyse der effektiven Dipoltiefe basierenden Kriterien, nicht nur die zweidimensionalen Verteilungen einer Quelle, sondern, bis zu einem gewissen Grade, auch deren dreidimensionale Verteilungen zu erhalten.

Wesentliche neue Innovationen der angebotenen Erfindung sind:

- a) konsekutive Anwendung verschiedener Stufen der MCG-Analyse.
- b) Abschätzung der Richtungsänderungen der äquivalenten Stromdipole auf magnetischen Feldverteilungskarten und auf Karten der Stromlinienverteilung während der Depolarisation.
- c) Abschätzung der effektiven Dipoltiefenkurven.
- d) Kriterien, die auf einer Leistungscharakteristikabschätzung (Kurven der maximalen und der durchschnittlichen Dichte eines Stroms während der Depolarisation) während des gesamten Depolarisationsprozesses beruhen.

Alle oben genannten Kriterien erlauben es, den ventrikularen Depolarisationsprozeß umfassender, detaillierter und genauer abzuschätzen und auf dieser Basis Schlüsse über den funktionalen myocardialen Zustand zu ziehen.

Verfahren zur Diagnose myocardialer Ischemie unter Verwendung magneto-

5 cardiographischer Daten bei Patienten mit nicht-verändertem Ruhe-EKG.

Das Problem ist das folgende: MCG-Bestimmung der elektrophysikalischen Eigenschaften der ventrikularen Repolarisation, die von myocardialer Ischemie her-

rührt. Dies ist besonders bedeutend bei Patienten mit nicht-informativen EKG.

Es gibt zwei Verfahren zur MCG-Ischemie-Diagnose bei Patienten mit nicht-

10 verändertem EKG, nämlich: Verfahren der visuellen Abschätzung magnetischer Feldverteilungskarten und Evaluationsverfahren der effektiven Stromdipolparameter. Das erste dieser Verfahren stellt eine visuelle Abschätzung der Quantität und Anordnung der magnetischen Extrema und der Richtung der Dipole in verschiedenen Momenten während der Repolarisationsperiode dar.

15 Das zweite Verfahren stellt eine Abschätzung der Richtung und der Stärke der Stromdipole in definierten Momenten des Kardiozyklus dar.

Nachteil der ersten dieser Verfahren ist die Tatsache, daß nur die räumliche Verteilung des magnetischen Feldes erhalten werden kann ohne Berücksichtigung der Richtung der Dipole und der Leistungscharakteristik. Umgekehrt berücksichtigt das

20 zweite Verfahren nicht die räumliche Verteilung eines magnetischen Feldes. Gemeinsamer Nachteil dieser beiden Verfahren ist das Fehlen quantitativer Kriterien, die es erlauben, den Repolarisationsprozeß nicht nur in einem diskreten Zeitpunkt, sondern während des gesamten Prozesses abzuschätzen. Diese Verfahren sind nicht in der Lage, die Schwere der Ischemie abzuschätzen. Jedes von ihnen erlaubt es lediglich,

25 nur einen Aspekt der ventrikularen Repolarisation abzuschätzen: die Homogenität der Anregung oder die Richtung der äquivalenten Stromdipole und die Stärke in bestimmten Momenten der Repolarisation.

Das angebotene Verfahren basiert auf verschiedenen aufeinanderfolgenden Stufen der MCG-Analyse: visuelle qualitative und quantitative Analyse der magneti-

30 schen Feldverteilungskarten, Analyse der Lokalisation der effektiven Stromdipole, qualitative und quantitative Kriterien der Stromverteilung. Alle diese Schritte erlauben es, eine umfassende, genaue und vielseitige Abschätzung der Anregungshomogenität, der Richtung der Ströme, der Leistungscharakteristik der Anregung in jedem Zeitpunkt und des Verhaltens all dieser Parameter während des gesamten Repolarisationsprozesses. Daneben erlauben es die auf der Analyse der effektiven Dipoltiefe basierenden

35

Kriterien nicht nur zweidimensionalen Verteilungen einer Quelle, sondern, bis zu einem gewissen Grad, auch deren dreidimensionale Verteilungen zu erhalten. Dies macht es möglich, die Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens signifikant zu verbessern und nicht nur das Vorliegen einer Ischemie zu diagnostizieren, sondern auch ihren Grad abzuschätzen.

Wesentliche neue Innovationen der angebotenen Erfindung sind:

- a) aufeinanderfolgende Anwendung verschiedener Stufen der MCG-Analyse
- b) Abschätzung der Richtungsänderungen der äquivalenten Stromdipole auf magnetischen Feldverteilungskarten und auf Karten der Verteilung der Stromlinien während der Repolarisation
- c) Evaluation zusätzlicher Extrema und der Strombereichs-Lebenszeit während der Repolarisation.
- d) Abschätzung der effektiven Dipoltiefenkurven.
- e) Kriterien basierend auf einer Abschätzung der Leistungscharakteristiken (Kurven der maximalen und der durchschnittlichen Dichte eines Stroms während der Repolarisation).

Alle oben genannten Kriterien erlauben es, die Sensitivität und Genauigkeit der Diagnose myocardialer Ischemie mittels MCG bei Patienten mit nicht-verändertem EKG signifikant zu verbessern.

Verfahren zur Diagnose myocardialer Nekrose unter Verwendung magnetocardiographischer Daten.

Das Problem ist das folgende: Bestimmung der myocardialen Nekrose, die von einem myocardialen Infarkt herrührt, d.h. Entwicklung von MCG-Äquivalenten der myocardialen Nekrose.

Es gibt verschiedene Verfahren der Evaluation myocardialer Nekrose unter Verwendung von MCG, nämlich: Verfahren der morphologischen Analyse des QRS-Komplexes, Verfahren der visuellen Abschätzung verzögerungsfreier magnetischer Feldverteilungskarten und zeitlich integrierter Karten, Verfahren der qualitativen und quantitativen Evaluation von Residuenkarten, Evaluationsverfahren der effektiven Stromdipolparameter, Verfahren der Berechnung von Stromdichten.

Das erste Verfahren stellt die Abschätzung des QRS-Komplex-Typus in verschiedenen Meßpunkten dar, äquivalent zur Standard EKG-Analyse.

Das zweite Verfahren stellt die Analyse der wechselseitigen Anordnung von positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte dar. Das dritte Verfahren stellt eine visuelle und quantitative Abschätzung der Unterschiede zwi-

schen der aktuellen Karte und einer rekonstruierten normalen Karte dar. Das vierte Verfahren stellt eine Abschätzung der Richtung und Stärke der Stromdipole während des QRS-Intervalls dar. Das fünfte Verfahren stellt eine Abschätzung der Stromdichteverteilung und der Werte in den QRS-Maximum-Vektoren zu verschiedenen Zeitpunkten der Depolarisation dar.

Jedes dieser Verfahren erlaubt es, nur einen Aspekt der ventrikulären Depolarisation abzuschätzen: Homogenität der Anregung oder Richtung der äquivalenten Stromdipole oder Stromdichte in definierten Zeitpunkten der Depolarisation. Deshalb gibt es keine quantitativen Kriterien, die es erlauben, den Depolarisationsprozeß nicht nur in den bestimmten Zeitpunkten, sondern während des gesamten Prozesses abzuschätzen. Jedes dieser Verfahren basiert nur auf einer Stufe der Analyse: auf magnetischen Feldverteilungskarten oder effektiven Dipolparametern oder Stromdichteverteilungskarten. Nur das zweite Verfahren wird zur Diagnose des Nicht-Q-Infarktes, also bei Patienten mit nicht-informativem oder zweifelhaftem EKG verwandt.

Das vorgeschlagene Verfahren basiert auf verschiedenen aufeinanderfolgenden Stufen der MCG-Analyse: visuelle qualitative und quantitative Analyse der magnetischen Feldverteilungskarten, Analyse der Lokalisation der effektiven Stromdipole, qualitative und quantitative Kriterien für die Stromverteilung. All diese Schritte erlauben eine umfassende, genaue und vielseitige Abschätzung der Homogenität der Anregung, der Richtung der Ströme, der Leistungscharakteristik der Anregung in jedem Zeitpunkt das Verhalten all dieser Parameter während des gesamten Depolarisationsprozesses. Daneben erlauben es die auf der Analyse der effektiven Dipoltiefe basierenden Kriterien nicht nur, die zweidimensionale Verteilung einer Quelle, sondern, bis zu einem gewissen Grade, auch deren dreidimensionale Verteilung zu erhalten.

Die wesentlichen neuen Innovationen der angebotenen Erfindung sind:

- a) aufeinanderfolgende Anwendung verschiedener Stufen der MCG-Analyse.
- b) Abschätzung der Richtungsänderungen der äquivalenten Stromdipole auf magnetischen Feldverteilungskarten und auf Karten der Stromlinienverteilung während der Depolarisation.
- c) Abschätzung der effektiven Dipoltiefenkurven.
- d) Kriterien basierend auf der Abschätzung der Leistungscharakteristik (Kurven der maximalen und durchschnittlichen Dichte eines Stroms während der Depolarisation) während des gesamten Depolarisationsprozesses.

Alle oben genannten Kriterien erlauben es, die Empfindlichkeit und Genauigkeit der Diagnose myocardialer Nekrose mittels MCG signifikant zu verbessern.

In der Figur 1 sind nach Art eines Flußdiagramm die wichtigsten Schritte bei der Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1 gezeigt.

Zur Berechnung der Quellen eines erfaßten biomagnetischen Feldes werden zwei parallele z.B. quadratische Flächen betrachtet, die um den Abstand h voneinander entfernt sind. Die "obere" Fläche S_m wird als Meßebene bezeichnet, die "untere" Fläche S_s als Quellenebene. Das magnetische Feld wird durch Gradiometer zweiter Ordnung erfaßt, daß überhalb der Meßebene so plaziert sind, daß die aufnehmende Spule (Pick-up-Coil) in der Meßebene liegt. Die Messung eines Signals erfolgt an den überlappenden Zentren eines Pick-up-Coils mit $n \times n$ Knoten in dieser Ebene. Das Gitter von $m \times m$ Knoten wird auf S_s gewählt.

Die Integralgleichung (IE) $Ax=y$ wird gelöst, wobei die Koeffizienten einer Matrix a_{ij} , $i=1, n^2$, $j=1, m^2$ definiert werden durch den Ausdruck $s=s_1-2s_2+s_3$. Die Komponenten $s_1-2s_2+s_3$ sind vertikale (z) Komponenten der magnetischen Induktion in den Punkten Q_i , Q'_i , Q''_i , wobei Q_i ein Knoten des Gitters und die Punkte Q'_i , Q''_i oberhalb von S_m in den beiden Distanzen b und $2b$ sind, wobei b die Baseline des Gradiometers ist. Der Koeffizient a_{ij} hängt auch von der Position eines Knotens M_j auf einem Gitter S_s ab. Der rechte Teil der Gleichung stellt die Verteilung in den Knoten Q_i eines Signals eines Gradiometers dar.

Nach Lösung von IE mit Hilfe der SV-Dekomposition einer Stromfunktion oder einer Verteilung der magnetischen Momente erhält man \vec{o} in einer Quellenebene. Seine Isolinien sind Stromlinien. Die Verteilung der Stromdichtevectoren findet man mittels der Formel $\vec{j}=[\text{grad } x, n]$.

Für die Definition der Abstände zwischen Ebene S_s und S_m - d.h. die "Tiefe" - geht man wie folgt vor: Man löst das Problem für die Werte h_k , $k=1, p$ und bestimmt eine Position auf einer Ebene S_s , für welche die Norm $\|x_k\|/(x_i)_{\max}$ minimal ist. Der gefundene Wert h_k wird verbessert durch Führen einer Parabel durch die Punkte h_{k-1} , h_k , h_{k+1} und Berechnen einer Position eines Minimums dieser Parabel.

Stufe der Untersuchung	untersuchtes physikalisches Substrat	informative Kriterien	Erscheinung der resultierenden Information.
visuelle qualitative Untersuchung von MCG in jedem von 36 Aufnahmepunkten	magnetisches Feld gegenüber der Zeitabhängigkeit während des Kardiozyklus in jedem von 36 Aufnahmepunkten.	Signal-Rausch-Verhältnis.	Schlüsse hinsichtlich der Geeignetheit von MCG für weitere Untersuchungen.
Untersuchung des integralen MCG.	durchschnittliches magnetisches Feld gegenüber der Zeitkurve während des Kardiozyklus für verschiedene Aufnahmepunkte.	Verhältnis der Integrale P/QRS.	Schlüsse bezüglich der relativen elektrischen Atria zur ventrikularen Aktivität.
visuelle (qualitative) Untersuchung der magnetischen Feldverteilungskarten.	unmittelbare und räumliche Karten der Verteilung der magnetischen Feldintensität.	Auftreten von zusätzlichen Orten positiver und negativer Werte und deren reziproker Position.	Schlüsse bezüglich der normalen oder reduzierten Homogenität des elektrophysiologischen Prozesses, provisorischer Blick in Richtung auf EMF (elektromagnetische Kraft - electromagnetic force).
quantitative Analyse der magnetischen Feldverteilungskarten.	unmittelbare räumliche Karten der Verteilung der magnetischen Feldintensität und dessen Variationen während des Kardiozyklus	Anzahl der Extrema, IH KH, δ min/max, Kartennummer mit normaler Richtung von EMF (elektromagnetischer Feldstärkevector).	Schlüsse hinsichtlich der Homogenitätsrate der Atria- und der ventrikularen Anregung und Abnormalitäten der EMF-Richtung während der ventrikularen Repolarisation.
Analyse der effektiven Punkte des Dipolfades.	Variationen der effektiven Dipolposition während des Kardiozyklus.	Typ der effektiven Dipoltiefenkurve während des Kardiozyklus, visuelle Kriterien der effektiven Dipolpositionsvariabilität δz während der ventrikularen Repolarisation.	Ausrichtung der Inhomogenität und anderer elektrophysiologischer Störungsraten und Typus, einschließlich Verteilung der Quellen in der sagittalen Ebene.
qualitative und quantitative Analyse der zweidimensionalen Ladungsverteilung.	unmittelbare räumliche Karten der Stromlinien und der Verteilung der Stromdichtevectoren	visuelle und quantitative Kriterien, die es erlauben, die Anzahl der Quellen, deren Ort, relative Intensität, die Richtung der fließenden Ströme und die Variation dieser Parameter während des Kardiozyklus abzuschätzen, Kurven der maximalen und der durchschnittlichen Stromdichte.	weitere Ausrichtung der Inhomogenität und anderer elektrophysiologischer Störungsraten und Typus, Abschätzung der relativen Intensität der normalen und der pathologischen Quellen und ungefähre Lokalisation der ausgefallenen Zonen des Myocardiums, Abschätzung der energetischen Anregungsparameter (Stromdichte).

integrierte Schlüsse hinsichtlich der Inhomogenitätsrate und des Typus des myocardiologischen elektrophysiologischen Prozesses, Richtungen der momentanen elektromagnetischen Kraft (EMF) und der Stromdichte, elektrische Atria und ventrikuläre Aktivität.

Schlüsse hinsichtlich verschiedener Formen von myocardialer Ischemie, supraventrikulärer und ventrikulärer Rhythmusstörungen, Rate des Herzversagens, Veränderungen des elektrophysiologischen Prozesses unter Behandlung oder diagnostische Tests.

Tabelle 1

Patentansprüche

1. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten, umfassend die folgenden, auf einer Oberflächendichte magnetischer Momente (Schicht magnetischer Dipole) oder, was äquivalent hierzu ist, einer Funktion der Ströme als physikalisches und mathematisches Modell der Quellen eines biomagnetischen Feldes beruhenden Schritte:

- Aufstellen einer die Oberflächendichte der magnetischen Momente betreffenden Integralgleichung, deren rechtes Glied die von einem Gradiometer gemessene zweite Ableitung der magnetischen Feldinduktion in Normalenrichtung zur Meßebene ($\partial^2 B_z / \partial z^2$) darstellt;

- Bestimmen analytischer Ausdrücke für Faktoren einer Matrix A, die den integralen Operator der genannten Integralgleichung annähert, und Berechnung dieser Matrix;

- Interpolation der gemessenen Werte der Funktion $y = \partial^2 B_z / \partial z^2$ in den Knoten eines vorzugsweise klein dimensionierten Gitters;

- Lösung gemäß Tikhonov eines linearen algebraischen Gleichungssystems $Ax = y$, wobei x die Oberflächendichte der magnetischen Momente ist;

- Aufbau einer Niveaulinienkarte der Oberflächendichte der magnetischen Momente oder, was äquivalent hierzu ist, einer Stromlinienkarte und Auslesen der Karte in eine Speichereinheit oder eine Ausgabereinheit.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gradienten der Oberflächendichte der magnetischen Momente automatisch berechnet und eine Karte der Stromdichten aufgebaut und in eine Speichereinheit oder eine Ausgabereinheit ausgelesen wird.

3. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten, insbesondere nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ausgewählte Daten nach vorgegebenen Kriterien automatisch mit wenigstens einem vordefinierten Normalwert verglichen werden und daß bei Abweichung der Daten von dem Normalwert um ein vorgegebenes Maß ein auf einer Ausgabereinrichtung ausgebares die Abweichung signalisierendes Signal erzeugt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Größe der Felder unter der P-Welle und dem QRS-Komplex berechnet werden. Die Größe dieser Felder spiegelt die Energie wider, die während der Anregung der Vorkammern und Ventriculi des Herzens erzeugt wird. Ferner kann das Verhältnis dieser Felder berechnet werden,
5 um so die elektrische Aktivität der Vorkammern im Vergleich zu elektrischen Aktivität der Ventrikel abzuschätzen. Es hat sich gezeigt, daß dieser Parameter mit dem Grad des Herzversagens in Beziehung steht.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
10 einer der in der Beschreibung erwähnten Parameter aus den erfaßten Daten automatisch berechnet und mit einem Normalwert verglichen wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die erfaßten Daten automatisch unterschiedliche Analysestufen, wobei die Komplexität der
15 Analyse auf jeder Stufe zunimmt, durchlaufen.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der folgenden Analysestufen durchlaufen wird: Amplituden-Zeit-Analyse verschiedener MCG-Kurven; Analyse hoch-auflösender MCG; Analyse summierter MCG und Vektor-MCG (VMCG); Qualitative Analyse der magnetischen Feld-Verteilungskarten;
20 Quantitative Analyse der magnetischen Feld-Verteilungskarten; Analyse der effektiven Dipol-Charakteristiken; Analyse der zweidimensionalen Ladungsverteilung; Analyse der dreidimensionalen Ladungsverteilung.

8. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung magnetokardiographischer Daten, umfassend die Schritte:

- Abschätzung der wechselseitigen Anordnung der maximalen positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte.

- Abschätzen der Richtung des äquivalenten Stromdipols in jeder Karte unter
30 Verwendung der Rechte-Hand-Regel.

- Abschätzen der Anwesenheit zusätzlicher Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte und Dauer deren Existenz während des Repolarisationsprozesses.

- Berechnung des Verhältnisses der maximalen negativen zu den maximalen positiven Extrema in jeder Karte und der Standardableitung dieser Parameter während
35 des Verfahrens.

- Abschätzung der effektiven Dipoltiefenkurve während der Repolarisation,
 - Abschätzung der Verteilung und wechselseitigen Anordnung einer Stromlinie und der Richtungen der Stromdichtevectoren in jeder Karte während der Repolarisation.
- 5
- Abschätzung der Kurven durchschnittlicher und maximaler Stromdichte während der Repolarisation.
 - automatisches Bewerten der ventrikularen Repolarisation hinsichtlich der Konformität des aktuellen Repolarisationsprozesses im Vergleich zu normalen Parametern.
- 10
9. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung magnetokardiographischer Daten, umfassend die folgenden Schritte
- die wechselseitige Anordnung der maximalen positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte wird abgeschätzt.
 - Gemäß der Rechte-Hand-Regel wird die Richtung des äquivalenten Stromdipols in jeder Karte abgeschätzt.
- 15
- Das Vorhandensein zusätzlicher Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte und die Dauer deren Vorhandensein wird während des Depolarisationsprozesses abgeschätzt.
 - Die effektive Dipoltiefenkurve während der Depolarisation wird abgeschätzt.
- 20
- Die Verteilung und wechselseitige Anordnung von Stromlinien und die Richtungen der Stromdichtevectoren in jeder Karte während der Depolarisation wird abgeschätzt.
 - Die Dauer der Existenz zusätzlicher Strombezirke während des Depolarisationsprozesses wird abgeschätzt.
- 25
- Die Kurven der durchschnittlichen und maximalen Stromdichte während der Depolarisation wird abgeschätzt.
 - Automatisches Bewerten der Konformität des aktuellen Depolarisationsprozesses mit normalen Parametern.
- 30
10. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung magnetokardiographischer Daten, umfassend die folgenden Schritte
- die wechselseitige Anordnung der maximalen positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte wird abgeschätzt.
 - Gemäß der Rechte-Hand-Regel wird die Richtung der äquivalenten Stromdipole
- 35
- in jeder Karte abgeschätzt.

- Die Anwesenheit zusätzlicher Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte und die Dauer deren Existenz wird während des Repolarisationsprozesses abgeschätzt.

5

- Die Ordnungszahl der Karte beginnend vom Zeitpunkt, zu dem die Richtung des äquivalenten Stromdipols der ventrikularen Repolarisation stabil normal wurde, d.h. nach links unten gerichtet.

- Die effektive Dipoltiefe im J-Punkt wird abgeschätzt.

- Die Verteilung und wechselseitige Anordnung der Stromlinien und der Richtungen der Stromdichtevectoren in jeder Karte während der Repolarisation wird abgeschätzt.

10

- Die Ordnungszahl der Karte beginnend vom Zeitpunkt, zu dem die Richtung der maximalen Stromdichtevectoren der ventrikularen Repolarisation stabil normal wurde, d.h. nach links unten gerichtet, wird bestimmt.

- Die Dauer der Existenz zusätzlicher Strombereiche während des Repolarisationsprozesses wird abgeschätzt.

15

- Die Kurven der durchschnittlichen und der maximalen Stromdichte während der Repolarisation am Beginn des ST-T-Intervalls werden abgeschätzt.

- Die Verhältnisse der maximalen und der durchschnittlichen Stromdichten im QRS-Maximum zu dem im T-Maximum werden abgeschätzt.

20

Automatisches Bewerten der Abschätzungen hinsichtlich des Vorhandenseins und der Schwere einer myocardialen Ischemie, insbesondere bei Patienten mit nicht-verändertem Ruhe-EKG umfassend die folgenden Schritte:

11. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung magnetokardiographischer Daten, umfassend die folgenden Schritte

25

- die wechselseitige Anordnung der maximalen positiven und negativen Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte wird abgeschätzt.

- Gemäß der Rechte-Hand-Regel wird die Richtung der äquivalenten Stromdipole in jeder Karte abgeschätzt.

30

- Ermitteln der Zeitperioden, während deren die Richtung der effektiven Dipole 1. nach rechts oder nach rechts unten, 2. nach links unten, 3. nach rechts oder oder nach oben gerichtet bleibt.

- Die Anwesenheit zusätzlicher Extrema in jeder magnetischen Feldverteilungskarte und die Dauer deren Existenz während des Depolarisationsprozesses wird abgeschätzt.

35

- Die relative Amplitude der nach oben und nach unten gerichteten Bewegung der effektiven Dipole während der Depolarisation wird abgeschätzt.
- Die Verteilung und wechselseitige Anordnung einer Stromlinie und die Richtungen der Stromdichtevectoren in jeder Karte während der Depolarisation wird abgeschätzt.
- Ermitteln der Zeitperiode, während welcher die Richtung der maximalen Stromdichtevectoren 1. nach rechts oder nach rechts unten gerichtet, 2. nach links unten gerichtet, drittens nach rechts oder nach rechts oben gerichtet bleibt.
- Abschätzung der Dauer der Existenz zusätzlicher Strombereiche während des Depolarisationsprozesses wird abgeschätzt.
- Die Spitzenwerte der durchschnittlichen und maximalen Stromdichte während der Depolarisation und die Form der entsprechenden Kurven wird abgeschätzt.

Automatisches Bewerten der Abschätzungen hinsichtlich des Vorhandenseins myocardialer Nekrose.

12. Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten, wie aus der Beschreibung ersichtlich.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß beim Vergleich der betrachteten Daten mit den Normalwerten die betrachteten Daten automatisch in einer selbstlernenden Datenbank gespeichert werden und nach vorgebbaren Kriterien zur fortlaufenden Bildung und Überprüfung von Normalwerten und tolerablen Abweichungen der Normalwerte hinzugezogen werden können.

14. Anwendung eines der beanspruchten und/oder beschriebenen Verfahren zur automatischen Analyse der Daten eines Patientienten, vorzugsweise der Daten größerer Patientientenmengen im Rahmen, insbesondere eines Screeningtest, zur Evaluation des Risikos, an bestimmten Krankheiten, insbesondere einer der in der Anmeldung genannten Herzkrankheiten zu erkranken.

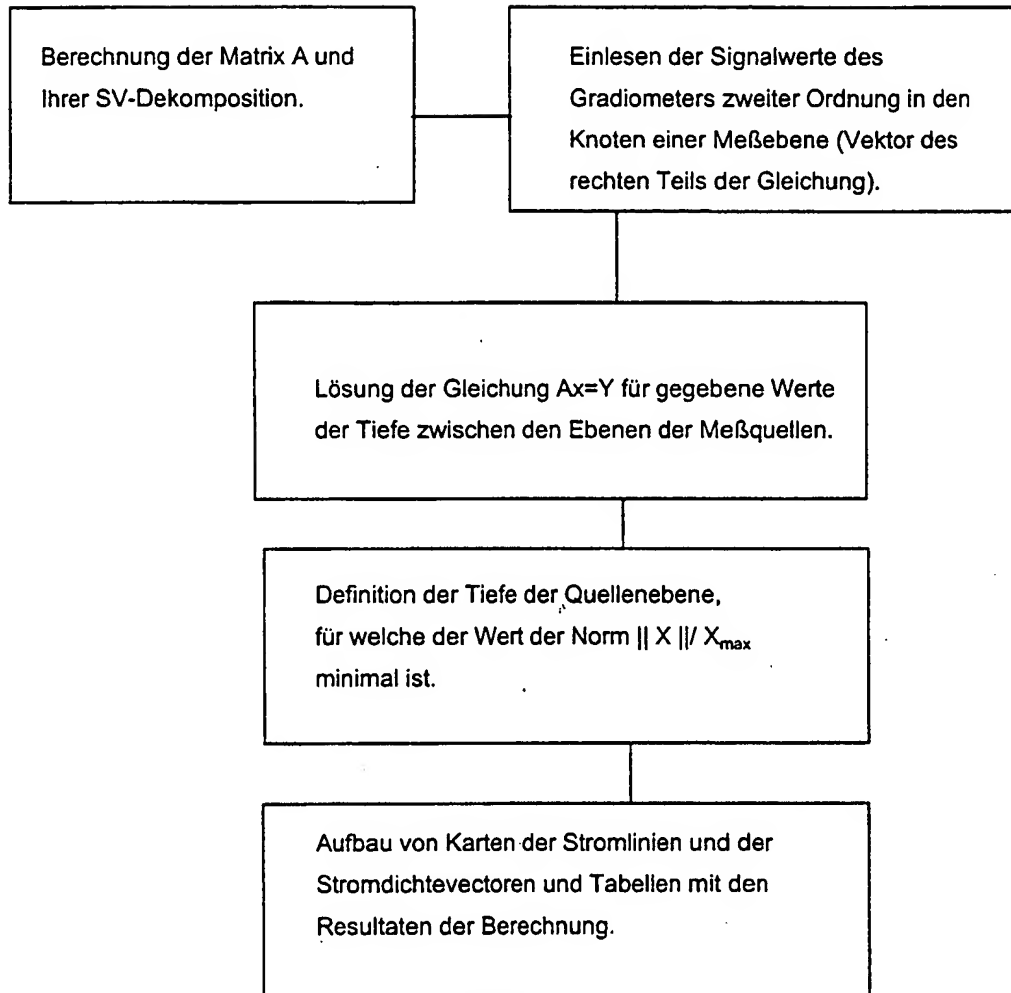


Fig. 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference S04 P03 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/02930	International filing date (day/month/year) 28 August 2000 (28.08.00)	Priority date (day/month/year) 28 August 1999 (28.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G06F 17/00		
Applicant SQUID AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

RECEIVED
JUN 16 2003
Technology Center 2100

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 March 2001 (16.03.01)	Date of completion of this report 11 January 2002 (11.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02930

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-22, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 1-14, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
 pages 1/1, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02930

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-14

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-14
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See supplemental Box

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02930

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX III.1

The following document is cited by the applicant in the description (the reference number "D1" will be retained throughout the remainder of the proceedings):

D1: Medical & Biological Engineering & Computing, Vol. 33, No. 5, September 1995, GB, pages 643-651, R. Killmann et al.: "Localisation of myocardial ischaemia from the magnetocardiogram using current density reconstruction method: computer simulation study"

1. In view of the objections raised in Box VIII below, the international preliminary examining authority is unable to establish an expert opinion under the Regulations (PCT Article 34(4) (a) (ii)) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability for the subject matter of Claims 1-14.

1.1 However, if Claims 1-14 were amended as suggested in Box VIII, they would, insofar as can be understood, meet the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability according to PCT Article 33(2), (3) and (4). The reasons for this are as follows:

1.2 The invention relates to a computer-based method for the automatic processing of biomagnetic field data, in particular magnetocardiographic data.

Specifically the invention relates to a method which uses one or more detectors, in particular a SQUID detector, to allow biomagnetic fields measured in a plane or at several points in a plane to be automatically visualised, for example in the form of magnetic field maps, and to allow the information contained in the field to be automatically analysed and classified.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02930

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.1

The development of highly sensitive magnetographs, particularly those which can be used in unshielded environments, requires new methods for processing the measured data, since the methods known to date are extremely time-consuming and there is only a small number of specialists able to carry them out. As far as possible, the data should be processed automatically so that the diagnostically relevant information in the measured magnetic fields can be easily identified and interpreted by doctors. In a preferred embodiment, the method should compare the diagnostically relevant information contained in the data with stored information and automatically classify it in order to assist the doctor in his diagnosis.

Certain information needs to be visualised; for example, in the form of current line maps.

If it is desired to show biomagnetic currents, especially those in the heart, which have proven particularly relevant in clinical diagnostics, an "inverse problem" needs to be solved; that is, the magnetic fields generated by the biomagnetic currents must be measured and used to calculate the currents which generate the fields.

Given the complexity of the inverse problem in the localisation of magnetic field sources, the solution makes various simplifying assumptions. One of these assumptions, for example, is that all the sources are positioned in the same plane and at a particular distance from a measuring surface. The results obtained depend on which physical model and hence which mathematical model is chosen as the model of the magnetic field sources. If a flat source region is chosen, the model chosen for the sources is

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02930

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.1

normally the distribution of current densities on a surface, which represents the measured vector quantity. Solving the inverse problem produces a map of directional arrows, the magnitudes of which are proportional to the amount of a current density. This type of current imaging causes certain difficulties. On the side of the calculated region where the modulo value of the current densities is several times smaller than the maximum it is not readily possible to estimate the magnitudes and directions of the arrows on the arrow map. The low-intensity sources are therefore not taken into account in the analysis.

A method for automatically visualising cardiac currents using current lines in a plane is described in document D1. In the method according to D1, the solution to the inverse problem is a map of directional arrows as indicated above, in which the magnitudes of the arrows are proportional to the modulus of the current density.

The disadvantage of the cardiac current imaging method known from D1 using current lines in a plane is that in regions in which the current densities are modulus 3 or more below the maximum it is not readily possible to make a visual assessment to determine magnitude and direction in the arrow pattern generated by the method. Experience has shown that to ensure a reasonable error estimate it is only possible to visualise one or two particularly intense regions of a magnetic field. The other, less intensive regions cannot be perceived visually.

The problem addressed by the invention is therefore that of providing a method for processing the data from a measured biomagnetic field, whereby the currents generating the biomagnetic field can be visualised by way of current lines

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02930

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III.1

in the plane so that visual analyses can be readily made by doctors or trained persons.

The problem is solved by a method for automatically processing biomagnetic field data, in particular magnetocardiographic data, comprising the following steps involving a surface density of magnetic moments:

- (i) establishing an integral equation for the surface density of the magnetic moments, in which the right-hand side represents the second derivative of the magnetic field induction in the direction normal to the measuring plane as measured by a gradiometer ($\partial^2 B_z / \partial z^2$);
- (ii) finding analytic expressions for factors of a matrix A which approximates the integral operator of said integral equation, and calculating said matrix;
- (iii) interpolating the measured values for the function $y = \partial^2 B_z / \partial z^2$ in the node of a preferably small grid;
- (iv) using the Tikhonov method to solve a system of linear algebraic equations $Ax = y$, where x is the surface density of the magnetic moments;
- (v) constructing a level line map of the surface density of the magnetic moments.

As far as can be understood, the solution proposed by the present application for the aforementioned problem appears to be novel, and for the reasons given above it also appears to involve an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/02930

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

2. The claims include references to the description and drawings. Under PCT Rule 6.2(a), claims may only include references when they are absolutely necessary, which is not the case here.
- 2.1 The features of the claims are not followed by reference signs in parentheses (PCT Rule 6.2(b)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02930

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

3. Claims 1, 8, 9, 10, 11, 12 and 14 have been drafted as separate independent claims, yet they actually appear to relate to the same subject matter, the only apparent difference being in the definition of the subject matter for which protection is sought and in the terminology used to define the features of the claimed subject matter. The claims therefore lack concision. Moreover, the claims display an overall lack of clarity because the large number of independent claims makes it hard, if not impossible, to identify the subject matter for which protection is sought, and it is therefore unreasonably difficult for a third party to determine the scope of protection. Claims 1, 8, 9, 10, 11, 12 and 14 therefore fail to meet the requirements of PCT Article 6.
- 3.1 This objection could be overcome by submitting an amended set of claims in which the subject matter is defined by a single independent claim, supplemented if necessary by dependent claims covering the optional features (PCT Rule 6.4).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 15 JAN 2002

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



T10

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts S04P03WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02930	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G06F17/00		
Anmelder SQUID AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☐ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Barba, M Tel. Nr. +49 89 2399 2732 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-14 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02930

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1-14.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
 - ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-14 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

Das folgende Dokument (D) wurde von der Anmelderin in der Beschreibung zitiert. Die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten.

D1: Medical & Biological Engineering & Computing, Vol. 33 N°5 September 1995, GB, pages 643-651, R.Killmann et al: "Localisation of myocardial ischaemia from the magnetocardiogram using current density reconstruction method: computer simulation study"

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1 Wegen der Punkt 8 unter erhobenen Einwände, ist es für die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht möglich, nach der Ausführungsordnung (siehe Artikel 34 (4) (a) (ii) PCT), ein Gutachten über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit in bezug auf den Gegenstand der Ansprüche 1 bis 14 zu erstellen.
 - 1.1 Sollten Ansprüche 1 bis 14 jedoch wie in Punkt 8 vorgeschlagen geändert werden, würden sie, soweit zu verstehen ist, die Erfordernisse der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit nach Artikel 33 (2), (3) und (4) PCT erfüllen; die Gründe dafür sind die folgenden.
 - 1.2 Die Erfindung betrifft ein computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten.

Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren, das es erlaubt, daß mittels eines oder mehrerer Detektoren, insbesondere mittels eines SQUID-Detektors in einer Ebene bzw. an mehreren Punkten einer Ebene aufgenommene biomagnetische Felder automatisch z. B. in Form von Magnetfeldkarten zu visualisieren und die in dem Feld enthaltenen Informationen automatisch zu evaluieren und zu klassifizieren.

Die Entwicklung hoch-sensitiver Magnetographen, insbesondere solcher, die in nicht-abgeschirmten Umgebungen eingesetzt werden können, erfordert neue

Verfahren zur Aufbereitung der erfaßten Daten, da die bislang bekannten Verfahren äußerst zeitaufwendig sind und nur von wenigen Spezialisten ausgeführt werden können. Die Daten sollen weitestgehend automatisch so aufbereitet werden, daß die in den erfaßten Magnetfeldern enthaltenen diagnostisch relevanten Informationen von einem Arzt leicht erkannt und bewertet werden können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform soll das Verfahren die in den Daten enthaltenen diagnostisch relevanten Informationen mit gespeicherten Informationen vergleichen und automatisch klassifizieren, um so den Arzt bei seiner Diagnose zu unterstützen.

Bestimmte Informationen sollen z. B. in Form von Stromlinienkarten visualisiert werden.

Sollen biomagnetische Ströme, insbesondere die Ströme im Herzen, die in der klinischen Diagnostik erwiesenermaßen eine besonders hohe Relevanz besitzen, dargestellt werden, muß ein sogenanntes "inverses Problem" gelöst werden, das heißt, daß aus den erfaßten Magnetfeldern, die von den biomagnetischen Strömen hervorgerufen werden, die die Felder hervorrufenden Ströme berechnet werden müssen.

In Anbetracht der Komplexität eines inversen Problems bei der Lokalisation magnetischer Feldquellen werden verschiedene vereinfachende Annahmen bei der Lösung gemacht. Eine dieser Annahmen ist beispielsweise, daß alle Quellen in derselben Ebene positioniert und in einer bestimmten Distanz von einer Meßoberfläche angeordnet sind. Die erzielten Resultate davon ab, welches physikalische Modell und entsprechend welches mathematische Modell man als Modell der magnetischen Feldquellen wählt. Falls man einen flachen Quellenbereich wählt, wird üblicherweise die Verteilung der Stromdichten auf einer Oberfläche als Modell der Quellen gewählt, die die erfaßte Vektorgröße darstellt. Nach Lösung eines inversen Problems erhält man eine Karte von gerichteten Pfeilen, deren Größe proportional zum Betrag einer Stromdichte ist. Das Abbilden von Strömen in einer solchen Weise bedingt bestimmte Schwierigkeiten. Auf Seiten des berechneten Bereiches, wo der Modulo-Wert der Stromdichten mehrere Male kleiner ist als das Maximum, ist es nicht ohne weiteres möglich, auf der Karte von Pfeilen die Größe und Richtung der Pfeile abzuschätzen. Die Quellen mit kleiner Intensität fallen so aus der Untersuchung. Ein Verfahren zur automatischen Visualisieren von Herzströmen durch Stromlinien in der Ebene wird in D1 beschrieben. Gemäß dem in D1

beschriebenen Verfahren erhält man als Resultat der Lösung des inversen Problems eine der genannten Karten von orientierten Pfeilen, deren Größe proportional zum Modulus der Stromdichte ist.

Das aus dem D1 bekannte Verfahren zum Abbilden von Herzströmen durch Stromlinien in der Ebene hat jedoch den Nachteil, daß in Bereichen, in denen die Stromdichten Modulus 3 und mehr geringer sind als das Maximum, eine visuelle Beurteilung des mit dem Verfahren erzeugten Musters von Pfeilen hinsichtlich ihrer Größe und Richtung nicht mehr ohne weiteres möglich ist. In der Praxis hat sich gezeigt, daß im Hinblick auf eine vernünftige Fehlerabschätzung lediglich ein bis zwei besonders intensive Bereiche eines magnetischen Feldes visualisiert werden können.

Die übrigen, weniger intensiven Bereiche können nicht sichtbar wahrgenommen werden.

Davon ausgehend liegt der Erfindung zum einen die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Aufbereiten der Daten des erfaßten biomagnetischen Feldes anzugeben, mittels welchem die das biomagnetische Feld hervorrufenden Ströme durch Stromlinien in der Ebene visualisiert werden können und so einer visuellen Auswertung durch geschultes Personal oder einen Arzt in besonders einfacher Weise zugänglich werden.

Die Aufgabe wird gelöst von einem Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten, umfassend die folgenden, auf einer Oberflächendichte magnetischer Momente, beruhenden Schritte:

- i) Aufstellen einer der Oberflächendichte der magnetischen Momente betreffenden Integralgleichung, deren rechtes Glied die von einem Gradiometer gemessene zweite Ableitung der magnetischen Feldinduktion in Normalenrichtung zur Meßebe, $\partial^2 B_z / \partial z^2$, darstellt ;
- ii) Bestimmen analytischer Ausdrücke für Faktoren einer Matrix A, die den integralen Operator der genannten Integralgleichung annähert, und Berechnung dieser Matrix ;
- iii) Interpolation der gemessenen Werte der Funktion $y = \partial^2 B_z / \partial z^2$ in den Knoten eines vorzugsweise klein dimensionierten Gitters;
- iv) Lösung gemäß Tikhonov eines linearen algebraischen Gleichungssystems $Ax = y$, wobei x die Oberflächendichte der magnetischen Momente ist;

- v) Aufbau einer Niveaulinienkarte der Oberflächendichte der magnetischen Momente.

Soweit zu verstehen ist, scheint es, daß die für die obengenannte Aufgabe vorgeschlagene Lösung der vorliegenden Anmeldung somit neu ist und, aus den vorherigen Gründen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

- 2 Die Ansprüche enthalten Bezugnahmen auf die Beschreibung bzw. die Zeichnungen. Gemäß Regel 6.2 a) PCT dürfen Ansprüche nur dann Bezugnahmen enthalten, wenn dies unbedingt erforderlich ist, was hier nicht der Fall ist.
- 2.1 Die Merkmale der Ansprüche sind nicht mit in Klammern gesetzten Bezugszeichen versehen worden (Regel 6.2 b) PCT).

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 3 Die Ansprüche 1, 8, 9, 10, 11, 12 und 14 wurden zwar als getrennte, unabhängige Ansprüche abgefaßt, sie scheinen sich aber tatsächlich auf ein und denselben Gegenstand zu beziehen und unterscheiden sich voneinander offensichtlich nur durch voneinander abweichende Definitionen des Gegenstandes, für den Schutz begehrt wird und die für die Merkmale dieses Gegenstandes verwendete Terminologie. Somit sind die Ansprüche nicht knapp gefaßt. Ferner mangelt es den Ansprüchen insgesamt an Klarheit, da es aufgrund der Vielzahl unabhängiger Ansprüche schwierig, wenn nicht unmöglich ist, den Gegenstand des Schutzbegehrens zu ermitteln, und damit Dritten die Feststellung des Schutzzumfangs in unzumutbarer Weise erschwert wird. Aus diesem Grund erfüllen die Ansprüche 1, 8, 9, 10, 11, 12 und 14 nicht die Erfordernisse des Artikels 6 PCT.

- 3.1 Um diesen Einwand auszuräumen, scheint es zweckmäßig, einen geänderten Satz Ansprüche einzureichen, in dem der Gegenstand mit einem einzigen unabhängigen Anspruch definiert wird, wobei noch abhängige Ansprüche hinzukommen können, die die fakultativen Merkmale abdecken (Regel 6.4 PCT).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts S04 P03 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 02930	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/08/1999
Anmelder SQUID AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Computerbasiertes Verfahren zur automatischen Aufbereitung von Daten biomagnetischer Felder, insbesondere von magnetokardiographischen Daten. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Aufbereiten der Daten des erfaßten biomagnetischen Feldes anzugeben, mittels welchem die das biomagnetische Feld hervorruufenden Ströme durch Stromlinien in der Ebene derart visualisiert werden können, daß sie einer visuellen Auswertung durch geschultes Personal oder einen Arzt in besonders einfacher Weise zugänglich werden.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TSUKADA K ET AL: "Noninvasive visualization of activated regions and current flow in the heart by analyzing vector components of a cardiac magnetic field"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL.26 (CAT. NO.99CH37004), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL. 26, HANNOVER, GERMANY, 26-29 SEPT. 1999,</p> <p>Seiten 403-406, XP002174332</p> <p>1999, Piscataway, NJ, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5614-4</p> <p>Seite 403, linke Spalte, Zeile 20 -rechte Spalte, Zeile 21</p> <p>Seite 404, linke Spalte, Zeile 4 -Seite 406, linke Spalte, Zeile 19</p> <p>---</p>	1-14
A	<p>L.STADNYUK ET AL: "Interdependence of Dynamics of the Echocardiography and Magnetocardiography Characteristics after Transesophageal Electrophysiological Testing"</p> <p>REPORT ON 11TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMAGNETISM,</p> <p>1998, Seiten 136-140, XP002174333</p> <p>Sendai, JP</p> <p>Seite 136, rechte Spalte, Zeile 15 -Seite 137, rechte Spalte, Zeile 36</p> <p>---</p>	1-14
A	<p>I.CHAIKOVSKY ET AL: "Ventricular Repolarization Disturbance Diagnostics in Chronic Ischemia Patients Derived from MCG"</p> <p>REPORT ON THE 10TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMAGNETISM,</p> <p>1996, Seiten 210-213, XP002174334</p> <p>Santa Fe, USA</p> <p>Seite 210, linke Spalte, Zeile 27 -Seite 212, linke Spalte, Zeile 19</p> <p>-----</p>	1-14

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G06F17/00 G06F19/00 G01R33/035 A61B5/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G06F G01R A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

INSPEC, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>NENONEN J ET AL: "Magnetocardiographic functional localization using current multipole models"</p> <p>IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, JULY 1991, USA, Bd. 38, Nr. 7, Seiten 648-657, XP002174328</p> <p>ISSN: 0018-9294</p> <p>Seite 649, linke Spalte, Zeile 12 -Seite 650, rechte Spalte, Zeile 9</p> <p>Seite 650, rechte Spalte, Zeile 29 -Seite 651, linke Spalte, Zeile 41</p> <p>Seite 652, rechte Spalte, Zeile 7 - Zeile 26</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Barba, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>TILG B ET AL: "Magnetic source imaging within the human heart from simulated and measured MCG data"</p> <p>COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1995 (CAT. NO.95CH35874), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1995, VIENNA, AUSTRIA, 10-13 SEPT. 1995, Seiten 13-16, XP002174329</p> <p>1995, New York, NY, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-3053-6</p> <p>Seite 13, rechte Spalte, Zeile 28 -Seite 14, rechte Spalte, Zeile 6</p> <p>---</p>	1-14
A	<p>RAMON C ET AL: "MCG simulations with a realistic heart-torso model"</p> <p>IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, NOV. 1998, IEEE, USA, Bd. 45, Nr. 11, Seiten 1323-1331, XP002174330</p> <p>ISSN: 0018-9294</p> <p>Seite 1323, rechte Spalte, Zeile 18 - Zeile 47</p> <p>Seite 1324, linke Spalte, Zeile 24 -Seite 1325, linke Spalte, Zeile 18</p> <p>Seite 1325, rechte Spalte, Zeile 31 -Seite 1326, rechte Spalte, Zeile 33</p> <p>---</p>	1-14
A	<p>TSUKADA K ET AL: "A simplified superconducting quantum interference device system to analyze vector components of a cardiac magnetic field"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE 20TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY. VOL.20 BIOMEDICAL ENGINEERING TOWARDS THE YEAR 2000 AND BEYOND (CAT. NO.98CH36286), PROCEEDINGS OF THE 20TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFEREN,</p> <p>Seiten 524-527 vol.1, XP002174331</p> <p>1998, Piscataway, NJ, USA, IEEE, USA</p> <p>ISBN: 0-7803-5164-9</p> <p>Seite 524, linke Spalte, Zeile 24 -rechte Spalte, Zeile 19</p> <p>Seite 525, rechte Spalte, Zeile 1 -Seite 527, linke Spalte, Zeile 5</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-14